

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

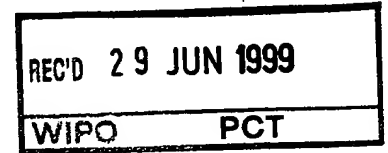
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 99 1 24 63



Bescheinigung

Herr Hassan J o m a a in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Arzneimittel mit einem Gehalt an Phosphonsäurederivaten als Wirkstoff und ihre Verwendung"

am 15. Juli 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/66 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Mai 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 31 638.0

Keller

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

M 12.08.99

Hassan Jomaa, Gießen

15270

Arzneimittel mit einem Gehalt an Phosphonsäurederivaten als
Wirkstoff und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an Phosphonsäurederivaten und ihren Salzen, Estern und Amiden als Wirkstoff sowie ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier Arzneimittel für die Behandlung von Infektionen bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Arzneimittel zu entwickeln, das universell bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

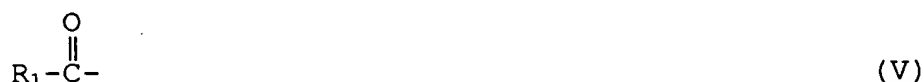
Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung sowohl gegen Viren als auch Bakterien, Pilze und ein- und mehrzellige Parasiten.

Ferner zeigen diese Verbindungen eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen.

Die erfindungsgemäßen Phosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel (I):

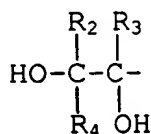


wobei A₁ und A₂ beide oder eines auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die einen Alkylenrest, einen Alkenylenrest und einen Hydroxyalkylenrest enthält, und vorzugsweise die Kohlenstoffkette -A₁-CHOH-A₂- aus 2 bis 5 Kohlenstoffatomen besteht, besonders bevorzugt aus 3-4 Kohlenstoffatomen besteht, B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Rest der Formel (V)



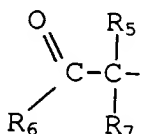
wobei R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und Halogen besteht,

aus einem Rest der Formel (VI)



wobei R₂, R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substitu-

iertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, und einem Rest der Formel (VII)



wobei R₅, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, besteht,

wobei X₃ oder X₄ gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von

4-120599

Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Vorzugsweise ist R_1 in Formel (V) eine Methylgruppe.

Vorzugsweise sind in Formel (VI) R_2 und R_4 Wasserstoff und R_3 eine Methylgruppe.

Vorzugsweise sind in Formel (VII) R_5 eine Methylgruppe R_6 aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, OH und Methyl besteht, und R_7 eine Hydroxygruppe.

Insbesondere sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel



entsprechen, wobei

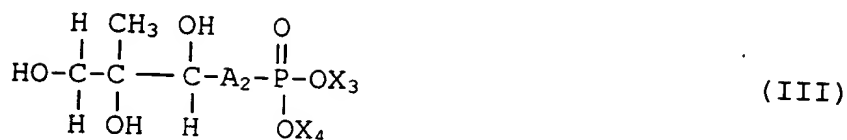
A_2 ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

X_3 und X_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4-Dihydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4-Tetrahydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Trihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz und 2,3-Dihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Insbesondere sind ebenfalls die Verbindungen bevorzugt, die

der Formel



entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, Methyl und Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4,5-Trihydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4,5-Tetrahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,3,4,5-Tetrahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Insbesondere sind ebenfalls die Verbindungen bevorzugt, die der Formel



entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen oder ein unverzweigtes Alkylen ist und aus 1 bis 3 Kohlenstoffatomen besteht und

X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4-Dihydroxy-4-methyl-

4-12-05-99

5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Trihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2-Monohydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2-Dihydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl etc.);

Alkyl-carbamoyl (z.B. Methyl-carbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkyl-carbamimidoyl (z.B. Methyl-carbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxy-carbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xyllyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyle (z.B. Phenylcarbamoyle, Naphthylcarbamoyle etc.);

Arylglyoxyloyle (z.B. Phenylglyoxyloyle etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

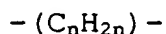
Zu „Alkynyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

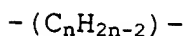
Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen,

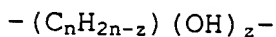
Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylen-gruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxy-

pentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Vorzugsweise können die Reste X_3 und X_4 so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I), (II), (III) und (IV) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methyl ester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind X_3 und X_4 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der Phosphonsäurederivate mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethyla-

minsatz, Ethanolaminsatz, Dicyclohexylaminsatz, Ethylendiaminsatz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsatz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsatz, Asparaginsäuresatz, Glutaminsäuresatz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formeln (I), (II), (III) oder (IV) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsatz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (II), (III) oder (IV) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X_3 , X_4 oder A_1 oder A_2 das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die Phosphonsäurederivate sind für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der

Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes,

Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces,

Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis,

Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium,

Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci,

Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes,

Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae,

Bakterien der Gattung Clostridium,

Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri,

Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae,

Bakterien der Gattung Brucella,

Bakterien der Gattung Bordetella,

Bakterien der Familie Neiseriaceae, insbesondere der Gattungen

Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis,
 Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas,
 Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus,
 Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori,
 Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi,
 Bakterien der Gattung Actinobacillus,
 Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella,
 Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae,
 Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus,
 Bakterien der Gattung Dermatophilus,
 Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas,
 Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella,
 Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus,
 Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus,
 Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und
 Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium.

Damit eignen sich die erfindungsgemäßen organischen Verbindun-

gen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararanschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, und Q-Fieber und Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombination mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,

Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,

Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,

Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,

Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,

Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren,

Calciviridae: Hepatitis-E-Viren,

Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,

Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, , Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus,

Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,

Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,

Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus,

Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus,

Coronaviridae: Coronaviren,

Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus,

Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,

Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, Alle HI-Viren,

Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus,

Slow-virus-Infektionen, Prionen,

Onkoviren, Leukämie-Viren.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorganen verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-

Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die Mittel sind geeignet zur Kombination mit anderen Mittel mit antiviralen Eigenschaften.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die Phosphonsäurederivate nach Formel (I), (II), (III) und (IV) und Ester und Amide derselben an der Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, Pilzen, Bakterien und Viren. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, geeignet.

Die erfindungsgemäßen Phosphonsäurederivate, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (II), (III) und (IV) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X_3 und X_4 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder $1/2$, $1/3$ oder $1/4$ einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthal-

temittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üb-

lichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I), (II), (III) und (IV) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%,

vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formeln (I), (II), (III) und (IV) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Ferner können die Phosphonsäurederivate in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets,

Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die Verbindungen für die erfindungsgemäßen Arzneimittel in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I), (II), (III) und (IV) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 1 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 3 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Im folgenden werden beispielhaft einige Synthesewege für die erfindungsgemäßen erfindungsgemäßen Phosphonsäurederivate angegeben:

Beispiel 1:

Darstellung von $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{PO}(\text{OR})_2$

1. Herstellung von 2,3-Di-O-isopropyliden-4-oxo-pentanal

25 mmol 2,3-Dihydroxy-4-oxo-pentanal (Lit: Sonntag, Dizdarglu, Carbohydr. Res. 1977, 58, 21-25) wird mit einem Überschuß Aceton und einigen Tropfen Schwefelsäure 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen wäscht man mit wenig Diethylether und setzt das Rohprodukt direkt weiter um.

Neben 2,3-Dihydroxy-4-oxo-pentanal sind Lävulinsäure oder das Analogon zu Isorhamnonose (vgl. Lit: Helferich, Himmen, Ber. dt. Chem. Ges. 1929, 62, 2136) weitere mögliche Ausgangsverbindungen.

2. Herstellung von 1-Hydroxy-2,3-O-isopropyliden-4-oxo-pentylphosphonsäure-dimethylester

10 mmol 2,3-Di-O-isopropyliden-4-oxo-pentanal werden unter starkem Rühren zu 10 mmol Dimethylphosphit gegeben und 5 Tropfen einer 10 %igen Natriummethanolat-Lösung dazu getropft. Die Reaktionsmischung erhitzt sich stark. Nach dem Abkühlen erstarrt die Lösung nach und nach. Das Öl wird mit Diethylether mehrmals gewaschen, filtriert und aus Diethylether oder Aceton umkristallisiert.

2. Herstellung von 1,2,3-Trihydroxy-4-oxo-pentylphosphonsäure

2 mmol 1-Hydroxy-2,3-isopropyliden-4-oxo-pentylphosphonsäure-dimethylester werden ca. 24 h bei 90 °C mit 100 mg Levatit S

100 H⁺ gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Ionentauscher ab und engt ein. Zurück bleibt ein Öl. Eine gefriergetrocknete Probe wird über Phosphorpentoxid getrocknet und kristallisiert nach mehrtägigem Stehen an Luft bei Raumtemperatur aus.

Beispiel 2:

Darstellung von $\text{OHC}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{PO}(\text{OR})_2$

1. Herstellung von 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-2-methylpentan (a)

Zu 0.2 mol Magnesiumspänen in 20 ml absolutem Diethylether gibt man 0.2 mol Iodmethan, gelöst in 60 ml des gleichen Lösungsmittels so zu, daß der Ether leicht siedet. Nach beendeter Zugabe kocht man weitere 30 min unter Rückfluß, läßt abkühlen und tropft 0.16 mol 1,3,4,5-Tetrahydroxy-pentan-2-on (D-2-Pentulose) (Lit: Fromm, J. Biol. Chem. 1958, 233, 1049 oder Glatthaar, Reichstein, Helv. Chim. Acta 1935, 18, 80) zu und rührt 30 min unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 0 °C wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die Ether-Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernt man unter reduziertem Druck und erhält perhydroxyliertes 2-Methylpentan.

2. Herstellung von 2,3,4-Trihydroxy-2-methyl-pentan-1,5-dialdehyd (b)

Eine Lösung von 1.2 g Natriumperiodat in 30 ml Wasser wird unter Rühren zu einer Lösung von 0.01 mol 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-2-methylpentan in 25 ml Wasser gegeben. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur filtrierte man ab. Das Filtrat wird mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Bisaldehyd wird unmittelbar weiter umgesetzt.

3. Herstellung eines Gemisches von Di-O-isopropyliden-

monohydroxy-pentan-1,5-dialdehyden (c)

0.015 mol 2,3,4-Trihydroxy-2-methyl-pentan-1,5-dialdehyd wird zu 40 ml Aceton und einigen Tropfen Schwefelsäure gegeben, 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit wenig Ether gewaschen und direkt weiter umgesetzt.

Hauptprodukt ist 2,4-Di-O-isopropyliden-3-hydroxy-2-methylpentan-1,5-dialdehyd.

4. Herstellung von 1,3-Dihydroxy-2,4-O-isopropyliden-4-methyl-1-phosphonsäure-dimethylester (d)

10 mmol 2,4-Di-O-isopropyliden-3-hydroxy-2-methylpentan-1,5-dialdehyd werden unter starkem Rühren zu 10 mmol Dimethylphosphit gegeben und 5 Tropfen einer 10 %igen Natriummethanolat-Lösung dazu getropft. Die Reaktionsmischung erhitzt sich stark. Nach dem Abkühlen läßt man das Reaktionsprodukt erstarren, kocht das Öl mehrmals mit Ether aus und filtriert sobald sich das Öl pulverisieren läßt.

Nebenprodukte sind der Bisphosphonsäuretetramethylester und 1,3-Dihydroxy-2,4-O-isopropyliden-2-methyl-1-phosphonsäure-dimethylester.

5. Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydroxy-4-methyl-5-pentanal-1-phosphonsäure (e)

4 mmol 1-Hydroxy-2,3-isopropyliden-4-oxo-pentylphosphonsäure-dimethylester werden ca. 24 h bei 90 °C mit 200 mg Levatit S 100 H⁺ gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man den Ionentauscher ab und engt ein. Zurück bleibt ein Öl. Längeres Stehen an Luft ergibt einen kristallinen Feststoff.

Beispiel 3:

Darstellung von $\text{OHC}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{PO}(\text{OR})_2$

1. Herstellung von 1,2,3-Trihydroxy-3-methyl-4-butanal-1-phosphonsäure

In Analogie zur Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydroxy-4-methyl-5-pentanal-1-phosphonsäure kann 1,2,3-Trihydroxy-3-methyl-4-butanal-1-phosphonsäure synthetisiert werden.

2. Herstellung von 1,2,3-Trihydroxy-3-methyl-4-butanal-1-phosphonsäure

Ausgangspunkt ist 1,3,4-Trihydroxybutan-2-on, das wie oben beschrieben, über die Grignard-Reaktion, die Oxidation mit wäßriger Natriumperiodatlösung und den Isopropyliden-Zucker mit Dimethylphosphit zum 1-Hydroxy-2,3-O-isopropyliden-3-Methyl-4-butanal-1-phosphonsäuremethylester umgesetzt wird, der sich per saurem Ionentauscher zum Produkt hydrolysieren läßt.

Beispiel 4:

Darstellung von $\text{H}_2\text{C}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{PO}(\text{OR})_2$ mit $\text{R} = \text{H}$ oder Na^+

1. Herstellung von 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybutyraldehyd (a)

25 mmol 2,3,4-Trihydroxybutyraldehyd werden mit katalytischen Mengen FeCl_3 in 40 -50 ml Aceton 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren und Einengen, wäscht man mit wenig Diethylether. Das Rohprodukt kann direkt weiter umgesetzt werden.

2. Herstellung von 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybuttersäure (b)

Zu 20 mmol 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybutyraldehyd in Wasser tropft man unter starkem Rühren 1.3 Äquivalente Brom. Entstehender Bromwasserstoff kann durch Einleiten von Stickstoff teilweise entfernt werden. Mehrmaliges Einengen der wäßrigen Lösung ergibt das Produkt, das nochmals mit Ether gewaschen wird.

3. Herstellung von 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybuttersäurechlorid (c)

Die Mischung von 18 mmol 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybuttersäure und 26 mmol Thionylchlorid wird so lange unter Rückfluß gekocht, bis die Entwicklung von Chlorwasserstoffgas und Schwefeldioxid beendet ist. Überschüssiges Thionylchlorid wird bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt. Das Produkt kann hochdruck-flüssigkeits-chromatographisch gereinigt werden.

4. Herstellung von 2,3,4-Trihydroxy-1-oxo-butylphosphonsäure (d)

Zu 50 mmol des Säurechlorids tropft man bei 5 °C ein Äquivalent Trimethylphosphit, läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 2 h. Entstehender 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxy-1-oxo-butylphosphonsäure-dimethylester entsteht in hohen Ausbeuten und wird direkt in 5 ml Acetonitril gelöst, mit 1.25 Äquivalenten Natriumiodid versetzt und unter Rückfluß gekocht. Die vollständige Umsetzung zur freien Phosphonsäure läßt sich per $^1\text{H-NMR}$ beobachten. Alternativ dazu erhält man mit dem Ionentauscher Levatit S 100 H^+ identisches Produkt.

Patentansprüche

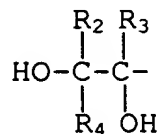
1. Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einem Phosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (I):



wobei A₁ und A₂ beide oder eines von beiden auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die einen Alkylrest, einen Alkenylrest und einen Hydroxyalkylrest enthält, und B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Rest der Formel (V)

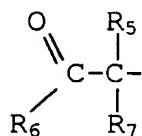


wobei R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und Halogen besteht, einem Rest der Formel (VI)



wobei R₂, R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substitu-

iertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, und einem Rest der Formel (VII)



wobei R₅, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, besteht, wobei X₃ oder X₄ gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammo-

nium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern und Amiden und Salze der Ester als Wirkstoff.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphonsäurederivate der Formel (II)



entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, Methyl und Ethyl besteht.

3. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 3,4-Dihydroxy-5-oxo-hexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4-Tetrahydroxy-5-oxo-hexylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-5-oxo-hexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Trihydroxy-4-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz und 2,3-Dihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz besteht.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphonsäurederivate der Formel (III)



entsprechen, wobei

A ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 3,4,5-Trihydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4,5-Tetrahydroxy-4-methylpentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,3,4,5-Tetrahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz und 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz besteht.
6. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphonsäurederivate der Formel (IV)



entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen oder unverzweigtes Alkylen ist und aus 1 bis 3 Kohlenstoffatomen besteht und X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß

die Verbindungen aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 3,4-Dihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Tri-hydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2-Monohydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz und 1,2-Dihydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz besteht.

8. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.
9. Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyri-vinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol und Suramin besteht, enthält.
11. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Pilze, Bakterien, Viren und Parasiten hervorgerufen werden.
12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung von Infekten, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Grup-

pe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie

Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium besteht, und bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

13. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung von Infekten, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche He-

patitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämie-Viren besteht.

14. Verwendung nach Anspruch 11 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

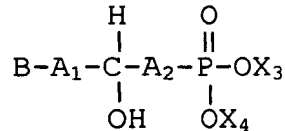
#1
-38-

12.05.99

15. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einem Phosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (I):

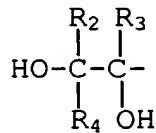


wobei

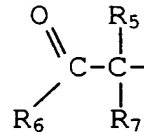
B der Formel (V)



der Formel (VI)



oder der Formel (VII)



entspricht

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern und Amiden und Salze der Ester als Wirkstoff. Sie betrifft ferner die Verwendung dieser Arzneimittel zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Infektionen durch Viren, Pilze, Bakterien oder Parasiten.